

(19) KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020010040121 A
 (43)Date of publication of application: 15.05.2001

(21)Application number: 1020000061350
 (22)Date of filing: 18.10.2000

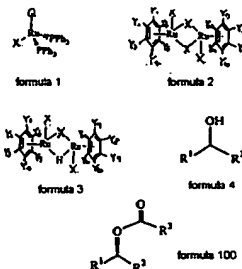
(71)Applicant: POSTECH FOUNDATION
 SAMSUNG FINE
 CHEMICALS CO., LTD.
 (72)Inventor: JUNG, HYEON MIN
 KIM, MAN JU
 KO, JEONG HWAN
 PARK, JAE UK

(51)Int. Cl. C07C 67 /03

(54) PRODUCTION OF CHIRAL ESTER

(57) Abstract:

PURPOSE: A process for preparing the title compound by using a catalytic system such as ruthenium complex and lipase from lacemic alcohol is provided, thereby producing the chiral ester having excellent optical purity characteristics in a simple manner in high yield by producing almost no ketone as side products. CONSTITUTION: The chiral ester of formula 100 is prepared by the reaction of: racemic alcohol of formula 4; a ruthenium complex selected from formula 1 to 3 that accelerates racemization of the racemic alcohol; lipase that selectively acylates one enantiomer of the racemic alcohol; and an acyl donor that supplies an acyl group to the lipase.



COPYRIGHT 2001 KIPO

Legal Status

Date of request for an examination (20001018)

Notification date of refusal decision ()

Final disposal of an application (registration)

Date of final disposal of an application (20030714)

Patent registration number (1004020480000)

Date of registration (20031002)

Number of opposition against the grant of a patent ()

Date of opposition against the grant of a patent ()

Number of trial against decision to refuse ()

Date of requesting trial against decision to refuse ()

(19)대한민국특허청(KR) (12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁷
C07C 67/03

(45) 공고일자 2003년10월17일
(11) 등록번호 10-0402048
(24) 등록일자 2003년10월02일

(21) 출원번호 10-2000-0061350
(22) 출원일자 2000년10월18일

(65) 공개번호 특2001-0040121
(43) 공개일자 2001년05월15일

(30) 우선권주장 1019990045040 1999년10월18일 대한민국(KR)

(73) 특허권자 삼성정밀화학 주식회사
울산 남구 여천동 190

학교법인 포항공과대학교
경북 포항시 남구 효자동 산31번지

(72) 발명자 정현민
경상북도 포항시 남구 지곡동 756번지 대학원아파트 3동 403호

고정환
경상북도 포항시 남구 지곡동 756번지 포항공대 기숙사 12동 213호

박재욱
경상북도 포항시 남구 지곡동 756번지 교수아파트 6동 501호

김만주
경상북도 포항시 남구 지곡동 756번지 교수아파트 6동 1405호

(74) 대리인 백남훈
허상훈

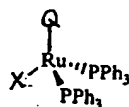
심사관 : 강전환

(54) 키랄 에스테르의 제조방법

요약

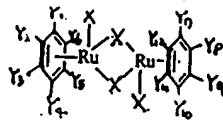
본 발명은 라세믹 알콜과,상기 라세믹 알콜의 라세미화 반응을 촉진하는 화학식 1-3중에서 선택된 하나의 루테늄 착물과, 상기 라세믹 알콜의 하나의 에난소머를 선택적으로 아실화시키는 리파아제와, 상기 리파아제에 아실기를 공급하는 아실 도너를 혼합하여 반응시키는 것을 특징으로 하는 키랄 에스테르의 제조방법을 제공한다.

화학식 1



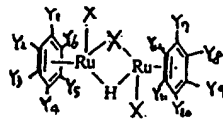
상기식중, Q는  또는  이고, X는 Br, Cl 또는 I이고,

화학식 2



상기식중, $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}$ 는 서로에 관계없이 단일결합을 나타내거나, 수소 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내고, X는 Br, Cl 또는 I이고,

화학식 3



상기식중, $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}$ 는 서로에 관계없이 단일결합을 나타내거나, 수소 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내고, X는 Br, Cl 또는 I이다. 본 발명의 화학식 1-3의 루테늄 착물과 리파아제를 이용한 촉매 시스템을 이용하면, 라세믹 알콜로부터 부산물인 케톤이 거의 생성되지 않으므로 우수한 광학순도를 갖는 키랄 에스테르를 높은 합성수율로 제조할 수 있게 된다.

병세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

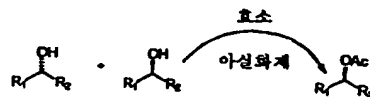
발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 키랄 에스테르의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하기로는 라세믹 알콜로부터 우수한 광학순도를 갖는 키랄 에스테르를 높은 수율로 얻는 방법에 관한 것이다.

최근, 금속 촉매와 효소 촉매를 이용한 비대칭 합성에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 오늘날, 효소 촉매를 이용하여 라세믹 기질을 속도론적 광학 분할하는 방법은 유기 합성에서 기본적인 반응이 많이 이용되고 있다. 특히, 리파아제-촉매하에서의 에스테르의 가수분해 및 알콜의 아실화 반응에 관하여 다양하고 효율적인 방법들이 많이 알려진 상태이다.

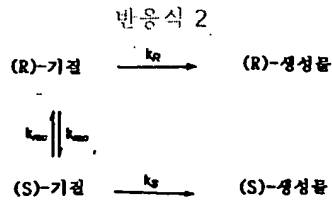
속도론적 광학 분할 반응은, 일반적으로 라세믹 혼합물의 두 개의 에난소머(enantiomer)가 상이한 속도로 생성물로 변화되는 반응으로 정의된다. 그래서 효율적인 광학 분할 방법에서는 라세믹 혼합물의 에난소머중의 하나가 선택적으로 생성물로 변화되고 나머지 에난소머는 잔류하게 된다(반응식 1).

반응식 1

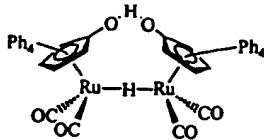


한편, 라세믹 알콜로부터 키랄 에스테르를 얻는 방법으로는, 에스테르 가수분해 효소를 이용한 속도론적 광학 분할(kinetic resolution) 방법이 널리 알려져 있다. 그런데, 이 방법에 따르면, 광학 순도가 높은 키랄 에스테르를 얻는 것은 가능하지만, 상기 반응식 1에서 알 수 있듯이 최대 합성수율이 50%로 제한되는 문제점이 있다.

이러한 문제점을 개선하기 위하여 알콜의 라세미화 반응과 병행하여 속도론적 광학 분할을 진행하는 동적 속도론적 광학 분할(dynamic kinetic resolution) 방법이 제안되었다(반응식 2).



이 동적 속도론적 광학 분할 방법중 변환효율이 가장 우수한 예는 하기 구조식의 루테늄 착물과 리파아제(Novozym 435)를 이용한 것이다(B. A. Persson, A. L. E. Larsson, M. L. Ray, and J. -E. Backvall, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1645).



이러한 동적 속도론적 광학 분할 방법에서는, 기질이 광학 분할 과정동안 연속적으로 이성질화되므로 출발물질의 이용효율이 매우 높아지게 된다. 따라서, (R) 또는 (S) 에난소머의 합성수율이 이론적으로 100%까지 가능해진다. 그런데, 이 방법을 실질적으로 적용해보면, 최종적으로 얻어진 키랄 에스테르의 광학순도는 99 e.e.%로 만족할 만한 수준이지지만, 부산물인 케톤이 12-40% 정도 생성되는 문제점이 있다.

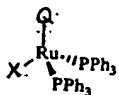
발명이 이루고자 하는 기술적 과제



본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 상기 문제점을 해결하여 라세믹 알콜을 동적 속도론적 광학 분할하는 경우, 케톤이 거의 생성되지 않으면서 광학 순도 특성이 우수한 키랄 에스테르를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

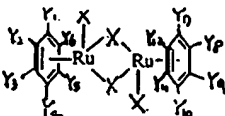
상기 기술적 과제를 이루기 위하여 본 발명에서는, 라세믹 알콜과,
상기 라세믹 알콜의 라세미화 반응을 촉진하는 금속착물, 종기로는 루테늄 착물, 더욱 바람직하기로는 화학식 1-3중에서 선택된 하나의 루테늄 착물과,
상기 라세믹 알콜의 하나의 에난소머를 선택적으로 아실화시키는 리파아제와,
상기 리파아제에 아실기를 공급하는 아실 도너를 혼합하여 반응시키는 것을 특징으로 하는 키랄 에스테르의 제조방법을 제공한다.

[화학식 1]



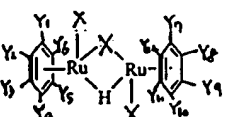
상기식중, Q는  또는  이고,
X는 Br, Cl 또는 I이고,

[화학식 2]



상기식중, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉, Y₁₀, Y₁₁, Y₁₂ 는 서로에 관계없이 단일결합을 나타내거나, 수소 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내고,
X는 Br, Cl 또는 I이고,

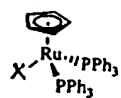
[화학식 3]



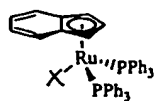
상기식중, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉, Y₁₀, Y₁₁, Y₁₂ 는 서로에 관계없이 단일결합을 나타내거나, 수소 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내고,
X는 Br, Cl 또는 I이다.

상기 루테늄 착물은 하기 화학식 5-12로 표시되는 화합물중에서 선택되는 것이 바람직하다.

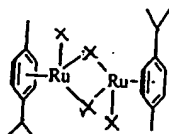
화학식 5



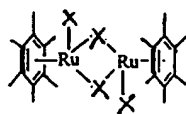
화학식 6



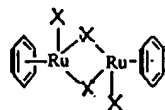
화학식 7



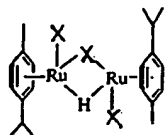
화학식 8



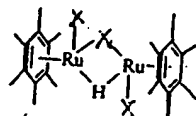
화학식 9



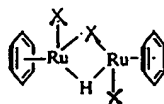
화학식 10



화학식 11



화학식 12



상기식중, X는 Cl, Br 또는 I이다.

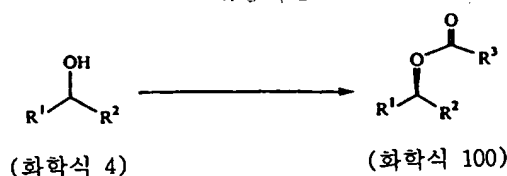
그리고 특히 상기 화학식 5-12에서, X는 Cl인 것이 가장 바람직하다.

상기 루테늄 착물의 함량은 라세믹 알콜을 기준으로 하여 0.1 내지 5몰%인 것이 바람직하다. 만약 루테늄 착물의 함량이 5몰%를 벗어나는 경우에는 제조비용이 높아지고 0.1몰% 미만인 경우에는 반응속도가 느려서 바람직하지 못하다.

본 발명에 따라 라세믹 알콜을 동적 속도론적 광학 분할하여 키랄 에스테르를 제조하는 방법에 대하여 살펴보기로 한다.

먼저, 라세믹 알콜에 화학식 1-3의 루테늄 착물, 리파아제 및 아실기 도너를 혼합한 다음, 여기에 적절한 용매와 염기를 추가하여 반응시킨다.

반응식 3



상기식중, R₁, R₂ 및 R₃는 서로 독립적으로 비치환된 또는 치환된 알킬기, 비치환된 또는 치환된 아릴기, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 경우에 따라서 R₁과 R₂, R₁과 R₃, R₂와 R₃는 서로 연결된 형태일 수 있다. 여기에서 알킬기, 아릴기 및 사이클로알킬기에 치환가능한 작용기로는 할로겐 원소와 같은 헤테로 원자, 시안기(CN) 등이 가능하다.

상기 반응의 반응조건은 사용하는 루테늄 착물의 구조에 따라 달라진다. 화학식 6의 루테늄 착물(X=Cl)을 사용하는 경우에는 반응 혼합물에 산소를 반드시 추가해야 하며, 반응 온도는 40 내지 60℃이고, 화학식 7의 루테늄 착물(X=Cl)을 사용하는 경우에는 반응 온도는 20 내지 40℃이고, 화학식 10의 루테늄 착물(X=Cl)을 사용하는 경우에는 반응 온도는 20 내지 40℃이다. 여기에서 화학식 6의 루테늄 착물을 이용하는 경우는 산소(O₂)를 반드시 함께 사용해야 한다. 이 때 산소는 루테늄과 결합되어 있는 리간드인 포스핀과 반응하여 포스핀 옥사이드로 전환 되어 제거된다. 그리고 반응도중 생성된 염산을 제거하기 위한 염기가 요구된다. 이 때 염기는 특별히 제한되지는 않으나, 구체적인 예로서, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸 아민 등이 사용된다.

특히 화학식 7의 루테늄 착물은 상업적으로 손쉽게 입수가능하며, 알콜/아민 염기 조건하에서 화학식 10의 루테늄 착물로 전환되므로 실질적으로 화학식 7의 루테늄 착물을 사용한 경우와 화학식 10의 루테늄 착물을 사용했을 때 얻어지는 합성 결과는 거의 동일하다.

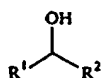
상기 화학식 1 내지 3의 루테늄 착물, 리파아제, 아실기 도너 및 라세믹 알콜의 반응 메카니즘을 살펴보면 다음과 같다.

먼저, 아실 도너로부터 공급된 아실기가 리파아제와 결합되며, 이 리파아제가 라세믹 알콜의 하나의 에난소머를 선택적으로 아실화시켜 키랄 에스테르를 생성한다. 그리고 나머지 하나의 에난소머는 루테늄 착물의 촉매 작용에 의하여 라세미화 반응이 진행되게 된다. 이와 같은 라세미화 반응으로 얻어진 라세믹 알콜은 리파아제에 의하여 그중의 하나의 에난소머가 선택적으로 아실화되고, 이러한 과정이 반복되어 부산물인 케톤의 생성이 억제된 키랄 에스테르를 얻을 수 있게 된다.

본 발명의 용매는 특별히 한정되지는 않는다. 다만, 리파아제와 같은 효소 촉매 반응은 생성물의 합성수율 및 입체 선택성면에서 용매의 영향을 받는 것이 통상적이므로 메틸렌클로라이드, 톨루엔, 벤젠, 헥산을 사용하는 것이 바람직하다. 그리고 용매의 함량은 라세믹 알콜의 용액을 0.2 내지 0.3M 농도 범위내로 조절할 수 있는 정도를 사용한다.

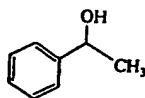
상기 라세믹 알콜은 일반적으로 다음 화학식 4로 표시되며 그 화학구조가 특별히 제한되지는 않으나, 본 발명에서는 특히 화학식 4a-4f를 이용한다.

화학식 4

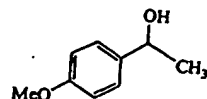


상기식에서 R₁, R₂는 상기 반응식 3에서 정의한 바와 같다.

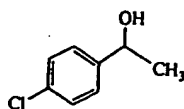
화학식 4a



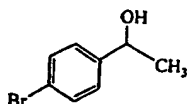
화학식 4b



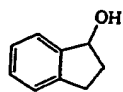
화학식 4c



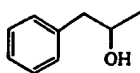
화학식 4d



화학식 4e



화학식 4f

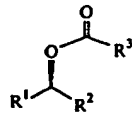


상기 리파아제는 에스테르의 가수분해효소로서, 라세믹 알콜의 하나의 에난소머를 선택적으로 아실화하는 역할을 한다. 이러한 리파아제로는 슈도모나스 세파시아스 리파아제 (*Pseudomonas cepacia*s lipase), 캔디다 안타크티카 리파아제 (*candida antarctica* lipase) 등이 이용되며, 보다 구체적인 예로는 캔디다 안타크티카 콤포넌트 B 리파아제 서포티드 온 아크릴 레진 (*candida antarctica* component B lipase supported on acrylic resin)(상품명: Novozym 435)(Novo사), 슈도모나스 세파시아스 리파아제 서포티드 온 세라믹 파티클 (*Pseudomonas cepacia*s lipase supported on ceramic particle)(상품명: lipase PS-C)(Amano사) 등이 있다. 그리고 리파아제의 함량은 노보자임의 경우에는 알콜 1mmol당 10 내지 60mg, 바람직하게는 30mg 정도이다. 그리고, 리파아제 PS-C인 경우에는 알콜 1mmol당 50 내지 320mg이고, 바람직하게는 160mg 정도를 사용한다.

상기 아실 도너는 리파아제에 아실기를 제공하여 리파아제 촉매하의 아실 전이 반응에서의 평형을 아실화된 생성물 쪽으로 이동시키는 역할을 한다. 이러한 아실 도너로는 아릴 에스테르 또는 알케닐 아세테이트가 바람직하며, 특히 전자수용성기(electron withdrawing group)를 갖고 있는 아릴 에스테르 예를 들어, p-클로로페닐 아세테이트가 가장 바람직하다. 그리고 알케닐 아세테이트의 예로는 이소프로페닐 아세테이트가 있다. 이러한 화합물이 아실 도너로서 바람직한 이유는 적절한 반응성을 가지면서 라세미화반응을 방해하지 않기 때문이다. 그리고 아실 도너의 함량은 라세믹 알콜 1당량을 기준으로 하여 2 내지 4당량인 것이 바람직하다. 여기에서 아실 도너의 함량이 4당량을 초과하는 경우에는 반응후 분리하기가 어렵고, 2 당량 미만인 경우에는 아실화 반응속도가 느려져서 바람직하지 못하다. 상술한 화학식 1 내지 3의 루테늄 착물, 리파아제, 아실기 도너 및 라세믹 알콜의 반응이 완결되면, 워크-업(work-up) 과정을 거쳐 키랄 에스테르를 얻을 수 있게 된다.

상기와 같이 본 발명에 따라 제조된 키랄 에스테르 화합물은 다음 화학식 100 과 같은 구조로 제조되는 것이다.

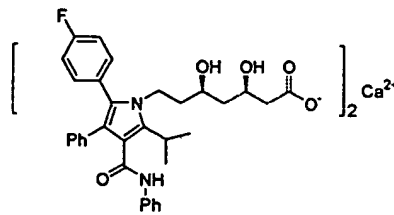
화학식 100



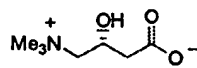
상기 화학식 100에서 R₁, R₂ 및 R₃는 서로 독립적으로 비치환된 또는 치환된 알킬기, 비치환된 또는 치환된 아릴기, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 경우에 따라서 R₁과 R₂, R₁과 R₃, R₂와 R₃는 서로 연결된 형태일 수 있다.

이러한 본 발명에 따른 화학식 100의 키랄 에스테르는 통상적으로는 키랄 의약, 키랄 농약, 기타 키랄 신물질의 합성에 원료로서 이용될 수 있는 바, 구체적으로는 예를 들어 고지혈증 치료약으로 사용되는 화학식 101의 아토르바스타틴(Atorvastatin), 식품 또는 의약품의 기능성 첨가제로 사용되는 화학식 102의 L-카르니틴(L-Carnitine), 에이즈(AIDS)치료용 약제로 사용되는 화학식 103의 아제너라제(Agenerase) 등의 제조에 원료로 유용하게 사용될 수 있다.

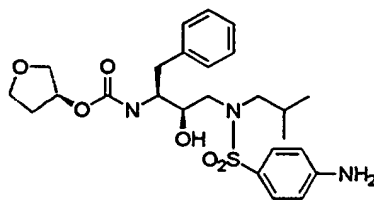
화학식 101



화학식 102

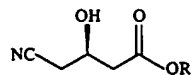


화학식 103



상기한 용도의 화합물 중에서 예컨대, 최근에 아토르바스타틴(Atorvastatin)의 원료로서 고부가가치 제품으로 크게 각광을 받고 있는 화학식 101의 화합물의 경우는 본 발명에 따른 키랄 에스테르 중에서 다음 화학식 100a로 표시되는 키랄 화합물을 원료로 하여 예컨대 미국특허 제5,908,953호에 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

화학식 100a



상기 식에서 R은 저급알킬기를 의미한다.

특히, 본 발명에 따라 제조되는 상기 화학식 100의 키랄 에스테르는 종래의 제법에 비해 케톤과 같은 부산물의 합성을 적어도 10%이하, 좋기로는 전혀 생성되지 않도록 최대한 억제하므로써 키랄아세테이트의 합성수율 약 98%까지 극대화시키면서도 그 광학 순도가 99%정도까지 우수하게 제조되는 것이므로, 무엇보다도 부산물을 최소화하여 제조 수율이 크게 향상되는 효과가 있으며, 위와 같은 고부가가치를 나타내는 의약품 등의 제조원료로 사용하는 경우 그 최종제품의 순도를 크게 향상시킬 수 있기 때문에 순도가 매우 중시되는 정밀화학 분야, 특히 식품, 의약품 제조분야에서 키랄 유도체를 제조하는 광범위한 화합물의 제조 원료로 바람직하게 사용될 수 있는 것이다.

이하, 본 발명을 하기 실시예를 들어 상세히 설명하기로 하되, 본 발명이 하기 실시예로만 한정되는 것은 아니다.

실시예 1

화학식 4a의 라세믹 알콜(0.25mmol), 트리에틸아민(0.75mmol), 화학식 6의 루테늄 착물($X=Cl$)(0.0130 mmol), 리파아제 PS-C 40mg 및 p-클로로페닐 아세테이트(0.75mmol)를 디클로로메탄 2.0ml에 혼합하여 적갈색 현탁액을 얻었다.

진공 조건하에서 상기 적갈색 현탁액으로부터 산소를 제거한 다음, 반응용기내를 아르곤으로 퍼지하였다. 그 후, 반응 혼합물에 산소(0.0130mmol)을 주사기로 부가하고 나서, 이를 60℃에서 43시간동안 가열하여 상응하는 키랄 아세테이트를 제조하였다.

실시예 2-6

화학식 4a의 라세믹 알콜 대신 화학식 4b-4f의 라세믹 알콜을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법에 따라 실시하여 대응하는 키랄 아세테이트를 제조하였다.

실시예 7

화학식 4a의 라세믹 알콜(0.25mmol), 트리에틸아민(0.25mmol), 화학식 7의 루테늄 착물($X=Cl$)(0.0100 mmol), 리파아제 PS-C 40mg 및 p-클로로페닐 아세테이트(0.75mmol)를 디클로로메탄 1.2ml에 혼합하여 검자주색 현탁액을 얻었다.

진공 조건하에서 상기 현탁액으로부터 산소를 제거한 다음, 반응용기내를 아르곤으로 퍼지하였다. 그 후, 반응 혼합물을 40℃에서 44시간동안 가열하여 상응하는 키랄 아세테이트를 제조하였다.

실시예 8-12

화학식 4a의 라세믹 알콜 대신 화학식 4b-4f의 라세믹 알콜을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 7과 동일한 방법에 따라 실시하여 대응하는 키랄 아세테이트를 제조하였다.

실시예 13

화학식 4a의 라세믹 알콜(0.25mmol), 트리에틸아민(0.25mmol), 화학식 10의 루테늄 착물($X=Cl$)(0.0100 mmol), 리파아제 PS-C 40mg 및 p-클로로페닐 아세테이트(0.75mmol)를 디클로로메탄 1.2ml에 혼합하여 (검자주색) 현탁액을 얻었다.

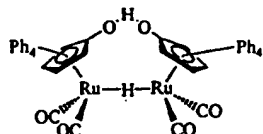
진공 조건하에서 상기 현탁액으로부터 산소를 제거한 다음, 반응용기내를 아르곤으로 퍼지하였다. 그 후, 반응 혼합물을 40℃에서 44시간동안 가열하여 상응하는 키랄 아세테이트를 제조하였다.

실시예 14-18

화학식 4a의 라세믹 알콜 대신 화학식 4b-4f의 라세믹 알콜을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 13과 동일한 방법에 따라 실시하여 대응하는 키랄 아세테이트를 제조하였다.

비교예 1

화학식 4a의 라세믹 알콜(2mmol), 하기 구조식의 루테늄 착물(0.04 mmol), 노보자임 435(60mg) 및 p-클로로페닐 아세테이트(6mmol)를 톨루엔 5ml에 혼합한 다음, 아르곤 가스 분위기하에서 상기 반응 혼합물을 70℃에서 46시간 동안 교반하여 상응하는 키랄 아세테이트를 제조하였다.



비교예 2-5

화학식 4a의 라세믹 알콜 대신 화학식 4b, 4d 및 4e의 라세믹 알콜 및 옥탄-2-올(octan-2-ol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 비교예 1과 동일한 방법에 따라 실시하여 대응하는 키랄 아세테이트를 제조하였다.

상기 실시예 1-18 및 비교예 1-5에 따라 실시한 결과, 키랄 아세테이트의 합성수율 및 광학순도와 부산물인 케톤의 합성수율을 측정하여 하기 표 1에 나타내었다. 여기에서 알콜 및 키랄 아세테이트의 합성수율은 1H -NMR를 이용하여 분석하였으며, 광학순도는 키랄 고속액체크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography: HPLC)를 이용하여 분석하였다. 분석에 사용된 1H -NMR은 브루커 에이엠 300(Bruker AM 300)이고, HPLC는 스펙트라시스템(SpectraSystem) P2000이다.

[표 1]

구분	케톤의 합성수율(%)	키랄 아세테이트의 합성수율(%)	광학순도(e.e.%)
실시예 1	0	85	96
실시예 2	0	82	99
실시예 3	0	98	99
실시예 4	0	91	95
실시예 5	0	85	97
실시예 6	0	92	96
실시예 7	8	90	94
실시예 8	10	90	99
실시예 9	8	90	99
실시예 10	8	92	99
실시예 11	8	83	99
실시예 12	7	91	98
실시예 13	5	95	94
실시예 14	7	93	99
실시예 15	5	93	97
실시예 16	4	96	99
실시예 17	4	85	99
실시예 18	4	95	99
비교예 1	20	80 미만	-
비교예 2	40	60 미만	-
비교예 3	22	78 미만	-
비교예 4	23	77 미만	-
비교예 5	20	80 미만	-

상기 표 1에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 실시예 1-18에 따르면, 비교예 1-5의 경우와 비교하여 광학순도 특성은 거의 동등한 수준으로 나타났다. 그러나, 비교예 1-5의 경우에는 부산물인 케톤이 20~40% 정도 생성되는 반면, 실시예 1-18의 경우에는 케톤의 생성 수율이 10% 이하로 매우 현저하게 감소되어 키랄 에스테르의 합성수율이 매우 현저하게 개선되었다.

발명의 효과

본 발명의 화학식 1-3의 루테늄 착물과 리파아제를 이용한 촉매 시스템을 이용하면, 라세믹 알콜로부터 부산물인 케톤이 거의 생성되지 않으므로 제조수율이 크게 향상되고, 또한 우수한 광학순도를 갖는 키랄 에스테르를 제조할 수 있게 된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

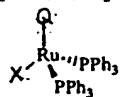
화학식 4의 라세믹 알콜과,



상기 라세믹 알콜의 라세미화 반응을 촉진하는 화학식 1-3중에서 선택된 하나의 루테늄 착물과,

상기 라세믹 알콜의 하나의 에난소머를 선택적으로 아실화시키는 리파아제와,

상기 리파아제에, 비치환된 또는 치환된 C₆-C₁₀의 아릴 에스테르 및 비치환된 또는 치환된 C₂-C₁₀의 알케닐 아세테이트(이때, 치환체는 할로젠 원자 임) 중에서 선택된 아실 도너를 혼합하여 반응시켜 다음 화학식 100의 키랄 에스테르를 제조함을 특징으로 하는 키랄 에스테르의 제조방법.

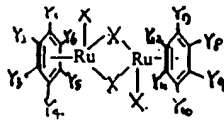
[화학식 1]



상기식중, Q는  또는  이고,

X는 Br, Cl 또는 I이고,

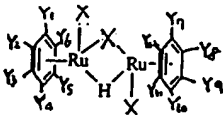
[화학식 2]



상기식중, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉, Y₁₀, Y₁₁, Y₁₂는 서로에 관계없이 단일결합을 나타내거나, 수소 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내고,

X는 Br, Cl 또는 I이고,

[화학식 3]



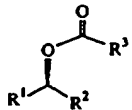
상기식중, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉, Y₁₀, Y₁₁, Y₁₂는 서로에 관계없이 단일결합을 나타내거나, 수소 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내고,

X는 Br, Cl 또는 I이다.

[화학식 4]



[화학식 100]

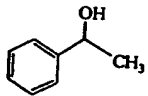


상기 화학식 4 및 화학식 100에서, R¹, R² 및 R³는 서로 독립적으로 비치환된 또는 치환된 C₁-C₁₀의 알킬기, 비치환된 또는 치환된 C₆-C₁₀의 아릴기, 비치환된 또는 치환된 C₃-C₁₀의 사이클로알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 경우에 따라서 R¹과 R², R¹과 R³, R²와 R³는 서로 연결된 형태일 수 있으며, 상기 알킬기, 아릴기 또는 사이클로알킬기는 할로젠원자, C₁-C₁₀의 알콕시기 및 시안기 중에서 선택된 치환체가 치환될 수 있다.

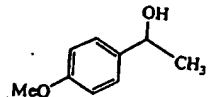
청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 라세믹 알콜이 다음 화학식 4a - 4f중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 방법.

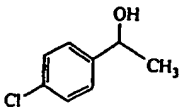
[화학식 4a]



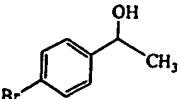
[화학식 4b]



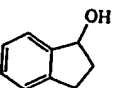
[화학식 4c]



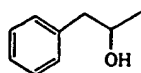
[화학식 4d]



[화학식 4e]



[화학식 4f]



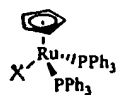
청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 리파아제가 슈도모나스 세파시아스 리파아제(*Pseudomonas cepacia*s lipase), 캔디다 안타크티카 리파아제 (*candida antarctica* lipase)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

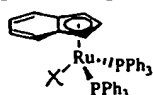
청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 루테늄 착물이 하기 화학식 5-12로 표시되는 화합물중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

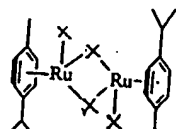
[화학식 5]



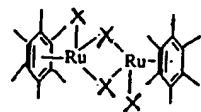
[화학식 6]



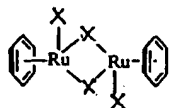
[화학식 7]



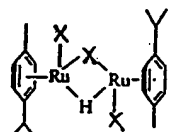
[화학식 8]



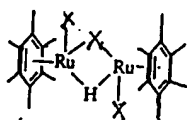
[화학식 9]



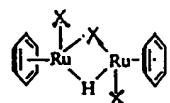
[화학식 10]



[화학식 11]



[화학식 12]



상기식중, X는 Br, Cl 또는 I이다.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, 상기 화학식 5-12의 화합물에서, X는 Cl인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 상기 루테늄 착물이 화학식 1의 화합물인 경우, 반응 혼합물에 산소가 부가되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, 상기 루테늄 착물 또는 그 유사체의 함량이 라세믹 알콜을 기준으로 하여 0.1 내지 5몰%인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8.

삭제

청구항 9.

제 1 항에 있어서, 상기 아릴 에스테르가 p-클로로페닐 아세테이트인 것을 특징으로 하는 방법.